

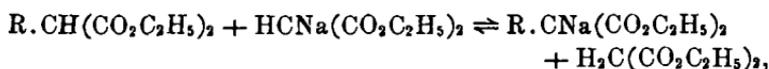
197. Hermann Leuchs: Über eine verbesserte Darstellung monosubstituierter Malonester und Acetessigester.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 22. Mai 1911.)

Es ist bekannt, daß bei der Bereitung einfach substituierter Malonester, von einigen Ausnahmen wie dem Isopropylester¹⁾ abgesehen, stets mehr oder weniger des zweifach substituierten Ausgangsmaterials als Nebenprodukt sich bildet, das um so weniger erwünscht ist, als in ihm gleich zwei Moleküle der Halogenverbindung verloren gehen.

Diese Erscheinung beruht darauf, daß das Monoderivat sich teilweise mit Natriummalonester umsetzt zu seinem Natriumsalz und freiem Malonester:



und daß das Natriumsalz dann weiter mit der Halogenverbindung reagiert.

Ich habe nun versucht, das Entstehen dieses Natriumsalzes zurückzudrängen, indem ich einen großen Überschuß von freiem Malonester, gewöhnlich von einem Molekül, zur Verwendung brachte.

Der Erfolg entsprach völlig der Erwartung, in dieser Weise eine glattere Umsetzung zu bewirken.

Ich habe so den Benzyl-malonester in einer Ausbeute von 85 % der Theorie erhalten, während nach dem gewöhnlichen Verfahren von M. Conrad²⁾ nur 50—55 % entstehen; ferner den Phenoxyäthyl-malonester, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$, in einer Menge von 89 % der Theorie; die von E. Fischer und H. Blumenthal³⁾ angegebene Ausbeute ist 55 %. Der überschüssige Malonester wird dabei natürlich zurückgewonnen.

Ebenso erhöhte sich die Ausbeute bei der Darstellung des δ -Chlorvalerolacton-carbonsäureesters von W. Traube und E. Lehmann⁴⁾ aus Malonester und Epichlorhydrin von 50 % auf 78 % der Theorie. Die Reaktion beruht hier in einer Anlagerung des Epichlorhydrins, so daß nicht wie in den anderen Fällen Halogen-natrium gebildet wird. Da sich zudem das entstehende Natriumsalz ziemlich schnell als schwer löslich abscheidet, dürfte hier wie vielleicht teilweise auch in den ersten Beispielen der Vorteil in einer Vermin-

¹⁾ E. Fischer und A. Dilthey, A. **335**, 337.

²⁾ A. **204**, 174. E. Fischer, Organische Präparate.

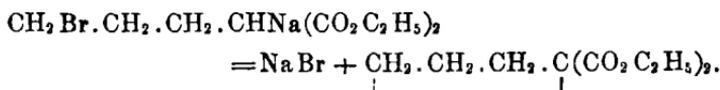
³⁾ B. **40**, 106 [1907].

⁴⁾ B. **34**, 1977 [1901].

derung der Natriumäthylat-Wirkung oder einer Zurückdrängung der Alkoholyse des Natriummalonesters beruhen.

Günstig ist auch für Kühlung und Mischung der Umstand, daß der überschüssige Malonester selbst bei niedriger Temperatur sein Natriumsalz in Lösung hält, so daß man stets in homogenem System arbeiten kann.

Gleichfalls von etwas anderer Art ist die Einwirkung von Trimethylenbromid auf Natriummalonester. Sie liefert: Pentan-tetracarbonsäureester, Tetramethylen-dicarbon säureester und nach R. Willstätter und Ettlinger¹⁾ γ -Brompropyl-malonester. Der erste und dritte Ester entsteht durch Monosubstitution, der zweite durch Disubstitution, jedoch handelt es sich hier um eine intramolekulare, deshalb begünstigte und rasch verlaufende Reaktion:



Immerhin konnte auch hier die durchschnittliche Ausbeute an Brompropylester von 27 % der Theorie oder die auf Bromid berechnete von 25 % um etwa die Hälfte, also auf 35—38 %, erhöht werden.

Der Brompropylester bildet das Ausgangsmaterial für eine Pro-lindarstellung. Dieses dürfte jedoch bequemer nach P. L. Sørensen und C. Andersen²⁾ zu gewinnen sein. Hingegen ist er von Wert für die Einführung des Prolylrestes, die mit Hilfe des α, δ -Dibrom-valeriansäurechlorids erfolgt.

Von der Benzylmalonsäure aus ist das Phenyl-alanin leicht zugänglich, vom Phenoxyäthyl-malonester das Butyrolacton und die α -Amino- γ -oxy-buttersäure; und der Chlorvalerolactoncarbon-säureester läßt sich in δ -Chlor-valerolacton und γ -Oxy-prolin überführen. Diese Substanzen kann man also jetzt bequemer und in besserer Ausbeute darstellen.

Es sei noch erwähnt, daß Äthylenbromid, wie es scheint, auch unter den veränderten Bedingungen nur das bromfreie Trimethylen-derivat bildet; ferner, daß ich Versuche unternommen habe, auch den Methoxymethyl-malonester darzustellen.

Andere Beispiele habe ich beim Malonester nicht untersucht, doch wird sich sicher auch sonst die gleiche günstige Wirkung finden, und ebenso werden sich ohne Zweifel andere Ester und Ketone mit reaktionsfähigen Methylengruppen verhalten.

Ich habe in dieser Hinsicht bisher nur den Acetessigester herangezogen. Die Darstellung des Monobenzylderivates gab eine

¹⁾ A. 326, 99.

²⁾ Ph. Ch. 56, 240.

Ausbeute von 89 % der Theorie gegen die sonst erreichte von etwa 55 %, die des Acetyl- δ -chlorvalerolactons von W. Traube¹⁾ eine solche von 74 % gegen 50 % nach der alten Arbeitsweise.

Benzyl-malonsäureester.

Die verwendeten Mengen waren: 11.5 g Natrium ($\frac{1}{2}$ Grammatom), 150 ccm absoluter Alkohol, 160 g Malonester (1 Mol.) und 63.2 g reines, käufliches Benzylchlorid ($\frac{1}{2}$ Mol.). Reaktion und Verarbeitung erfolgte in der üblichen Weise. Bei der Destillation unter 12 mm Druck aus einem Claisen-Kolben wurden folgende Fraktionen erhalten:

1. 80 g Malonester. Hauptmenge von 91–96°. Badtemperatur: 120–130°. Wenige Tropfen bis 120°. Badtemperatur bis 190° (ber. 80 g).
2. 107 g Benzylmalonester. Sdp. 163–170°. Badtemperatur 210° (ber. 125 g).

3. 10 g Rückstand im Kolben: $\frac{1}{2}$ davon destillierte unter 210°, $\frac{2}{3}$ von 220–225°. Es ist dies ungefähr der Siedepunkt des Dibenzyl-malonesters; diese Fraktion lieferte auch nach der Verseifung und Kohlensäureabspaltung etwas Dibenzyl-essigsäure.

Schon bei der ersten Destillation wird eine beinahe vollständige Trennung der Ester erzielt. Die Ausbeute an Monobenzylderivat von 85 % der Theorie ändert sich deshalb bei erneuter Fraktionierung so gut wie gar nicht. Die Darstellung des Dibenzylesters liefert übrigens auch nur 85–88 % der berechneten Menge. Fraktion 3, völlig als Dibenzylester gerechnet, entspräche 12 % der Theorie. Der zurückgewonnene überschüssige Malonester kann sofort für eine neue Reaktion benutzt werden.

[\beta-Phenoxy-äthyl]-malonsäureester.

Eine Lösung von 5 g Natrium (statt 4.6 g gleich $\frac{1}{5}$ Grammatom) in 60 ccm absolutem Alkohol wurde versetzt mit 64 g Malonester ($\frac{2}{5}$ Mol.) und 40.2 g Bromphenetol ($\frac{1}{5}$ Mol.), worauf drei Stunden am Rückflußkühler gekocht wurde. Die Destillation des schließlich erhaltenen Estergemisches unter 12 mm Druck gab folgende Fraktionen:

1. 32 g Malonester. Sdp. 90–100° (ber. 32 g).
2. 50 g Phenoxyäthylmalonester. Sdp. 193–195° (ber. 56 g). Einige Tropfen bis 205°.
3. 3 g Rückstand im Kolben.

Die Ausbeute entspricht 89 %, die an nochmal destilliertem Ester 85 % der Theorie.

δ -Chlor-valerolacton-carbonsäureester.

Zur Lösung von 11.5 g Natrium ($\frac{1}{2}$ Grammatom) in 150 ccm absolutem Alkohol fügte man bei 5° 160 g Malonester (1 Mol.) und 46.25 g Epichlorhydrin ($\frac{1}{2}$ Mol.). Die klare Lösung erwärmte sich. Man hielt die Tempe-

¹⁾ B. 34, 1980 [1901].

ratur auf 45—50°, bis sich eine dicke Masse des entstandenen Natriumsalzes ausgeschieden hatte. Nach weiteren 7 Stunden versetzte man mit alkoholischer Salzsäure bis zur sauren Reaktion, destillierte den Alkohol im Ölbad von 120° ab und nahm den Rückstand in Wasser und Äther auf. Die Destillation der Ester unter 12 mm Druck hatte folgendes Ergebnis:

Fraktion 1. 85 g Malonester. Sdp. 90—100°. Einige Gramm bis 160°.

Fraktion 2. 80 g Chlorvalerolactoncarbonsäureester. Sdp. 175—180°. Badtemperatur 220° (ber. 103¼ g).

Fraktion 3. 10 g Rückstand im Kolben.

Die Ausbeute an Ester entspricht 78 % der Theorie gegenüber 50 %, die im besten Fall nach der Vorschrift von W. Traube und E. Lehmann¹⁾ erhalten werden. Der Rückstand 3. lieferte nach der Verseifung mit Salzsäure bei der Destillation noch einige Gramm Chlorvalerolacton.

γ-Brompropyl-malonester.

Eine Mischung von 5.75 g (¼ Grammatom) in 75 ccm absolutem Alkohol gelöstem Natrium mit 80 g Malonester (½ Mol) und 50.5 g Trimethylenbromid (¼ Mol.) in 75 ccm trockenem Äther blieb bis zum Verbrauch des Äthylats 24 Stunden bei 18—23° stehen. Die Destillation des entstandenen Estergemisches unter 11 mm Druck gab diese Fraktionen:

1. 51 g von 85—105° aus wenig Bromid, viel Malonester und Tetramethylen-dicarbon-säureester bestehend.

2. 25 g von 155—170°. Fast reiner Brompropylester. Badtemperatur 190—210° (ber. 70¼ g).

3. 16 g im Kolben, die, mit freier Flamme erhitzt, fast völlig bei ungefähr 215° destillierten: Pentan-tetracarbon-säureester. Der Brompropylester ging bei erneuter Destillation innerhalb einiger Grade über: 24.5 g.

Die Ausbeute betrug also 35 % der Theorie und ebensoviel bei Ausführung der Reaktion bei 0°. Sie steigt bis auf 38 % bei Anwendung eines Überschusses von 2 Mol. Malonester.

Der γ-Brompropyl-malonester bildet sich auch in der Wärme mit einer Ausbeute von 25 % der Theorie, wenn man zu einer alkoholischen, kochenden Lösung des Bromids langsam das Gemenge von Natriummalonester und Malonester zufließen läßt.

Benzyl-acetessigester²⁾.

Das Gemisch von 65 g reinem Acetessigester (½ Mol.), 5.75 g (¼ Atom) in 75 ccm absolutem Alkohol gelöstem Natrium und 31.8 g Benzylchlorid (¼ Mol.) blieb zuerst eine Stunde bei etwa 30° stehen und wurde dann ebensolange am Rückflußkühler gekocht.

Bei der Fraktionierung der Ester gingen unter 14 mm Druck 28 g bei 84—140° über; 49 g waren nach dem Siedepunkt von 164—165° reiner Benzylacetessigester. Im Kolben blieben 3—4 g, die nur unter Zersetzung de-

¹⁾ B. 34, 1977 [1901].

²⁾ A. 268, 123.

stillierten. Das Übergegangene lieferte mit Petroläther nicht das kristallisierte Dibenzylderivat.

Die Ausbeute an Monobenzylester entspricht 89 % der Theorie.

Acetyl-chlorvalerolacton¹⁾.

Die verwendeten Mengen waren: 65 g Acetessigester ($\frac{1}{2}$ Mol.), 5.75 g Natrium ($\frac{1}{4}$ Grammatom), 75 ccm absoluter Alkohol, 23.2 g Epichlorhydrin ($\frac{1}{4}$ Mol.). Das letztere wurde bei 5° zugefügt, worauf eine Erwärmung um etwa 20° eintrat, die fünf Stunden andauerte. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Lösung noch eine Stunde auf 40—50° erwärmt, dann mit alkoholischer Salzsäure neutralisiert, in Wasser gegossen, mit Äther aufgenommen und schließlich im Vakuum destilliert. Es gingen über unter 16 mm Druck: 25 g unveränderter Ester und 32.5 g Acetylchlorvalerolacton von 160—175°. Hauptmenge bei 168°.

Rückstand im Kolben 3—4 g. Die Ausbeute ist gleich 74 % der Theorie.

198. Heinrich Biltz und Ernst Topp: Kaffolid-Abbau des 7.9-Diäthyl-harnsäure-4.5-glykols.

(Eingegangen am 20. Mai 1911.)

Vor einem Jahre zeigte H. Biltz²⁾, daß das 4.5-Glykol der 7.9-Dimethyl-harnsäure über das 1.3-Dimethyl-kaffolid vollständig abgebaut werden kann. Diese Erkenntnis war von Wert für die Aufklärung des Apokaffeins und Allokkaffeins, die sich als 1.7-Dimethyl-kaffolid und 1.3.7-Trimethyl-kaffolid herausstellten. Demnach kann Apokaffein aus 1.3.7-Trimethyl-harnsäure oder aus 1.7-Dimethyl-harnsäure, Allokkaffein aus 1.7.9-Trimethyl-harnsäure oder aus Tetramethyl-harnsäure entstehen. Beim Apo- und Allokkaffein gelang es trotz aller Bemühungen nicht, die zugehörigen, zwischen den betreffenden Harnsäuren und den methylierten Kaffoliden liegenden Zwischenprodukte zu fassen. Der zuerst erwähnte Abbau der 7.9-Dimethyl-harnsäure war das einzige-Beispiel eines vollständigen Kaffolid-Abbaues einer Harnsäure. Unter diesen Umständen war es erwünscht, nach weiteren vollständigen Kaffolid-Abbauten zu suchen; wir fanden einen solchen im Abbau des 7.9-Diäthyl-harnsäure-4.5-glykols, das, wie schon früher³⁾ beschrieben wurde, bequem aus Alloxan und *symm.* Diäthylharnstoff synthetisch gewonnen werden kann. Es gelang, sämtliche Glieder des Abbaues ebenso wie bei der 7.9-Dimethyl-harn-

¹⁾ B. 34, 1980 [1901].

²⁾ H. Biltz, B. 43, 1589 [1910]. ³⁾ H. Biltz, B. 43, 1517 [1910].